Aus dem Labor für experimentelle Chirurgie, Forschungsinstitut Davos-Platz
Arbeit unter Leitung von PD. Dr. med. M. Allgöwer,
Chefarzt der chirurgischen Abteilung des Rätischen Kantonsspitals Chur

Der Fermenthemmer Trasylol im experimentellen Verbrühungsschock der Ratte

(Vergleich mit dem Ganglienblocker Ecolid)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
URS PETER VERAGUT
von Thusis (GR)

1962
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546005_0054

Aus dem Labor für experimentelle Chirurgie, Forschungsinstitut Davos-Platz
Arbeit unter Leitung von PD. Dr. med. M. Allgöwer,
Chefarzt der chirurgischen Abteilung des Rätischen Kantonsspitals Chur

Der Fermenthemmer Trasylol im experimentellen Verbrühungsschock der Ratte

(Vergleich mit dem Ganglienblocker Ecolid)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
URS PETER VERAGUT
von Thusis (GR)

1962
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Von der medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von Prof. *R. Nissen*

Tag der Promotion: 30. Januar 1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Erschienen in den «Helvetica Chirurgica Acta» Vol. 29 (1962), Fasc. 1/2, p. 144–151

Die dominierende Rolle des Blutvolumenverlustes in der Pathogenese des Verbrennungsschocks hat ihre experimentelle wie auch klinische Bestätigung gefunden [1]. So hat sich gegenüber der Jahrhundertwende die Prognose schwerer Verbrennungen durch eine entsprechende Infusionstherapie weitgehend gebessert. Es sterben heute aber immer noch eine Anzahl schwerer Verbrennungsfälle trotz ständiger Kontrolle und Aufrechterhaltung des Zirkulationsvolumens. Auch kann eine Reihe experimenteller Befunde nach Verbrennungen durch den Blutvolumenverlust allein nicht erklärt werden.

So konnte *Prinzmetal* [23] zeigen, daß die Verschlechterung der Prognose einer Verbrennung nicht parallel mit dem Flüssigkeitsverlust zu gehen braucht. Ratten, die während 2–3 min einer Verbrühung von 100° ausgesetzt wurden, wiesen einen geringeren lokalen Flüssigkeitsaustritt auf als solche, die 10 sec lang bei 75° verbrüht wurden. Gleichwohl bestand aber bei 100° eine Mortalität von 50% gegenüber 0% bei 75° Verbrühungstemperatur. Ähnlich waren auch die Beobachtungen von *Schwalb* [26], der Ratten bei Temperaturen von 85, 90 und 95° verbrühte. Ohne Anhaltspunkte für einen größeren Flüssigkeitsverlust bei 95° war die Überlebensdauer in dieser Gruppe am kürzesten. *Fox* [6] studierte den Flüssigkeitsverlust bei Affen, denen bei 75° während 15 sec Verbrühungen bzw. bei ca. 1000° C Verbrennungen gesetzt wurden. Die verbrühte Haut wies infolge ödematöser Schwellung einen starken Anstieg des Wasser- und Natriumgehalts auf. Bei der verbrannten Haut waren diese Werte vermindert. Die Mortalität der Versuchstiere war in beiden Gruppen ähnlich. Eine signifikante Lebensverlängerung durch die Infusionstherapie war lediglich bei den verbrühten, nicht aber bei den verbrannten Tieren festzustellen. Für die Erklärung dieser Versuche werden zum Teil neurogene und toxische Momente angeführt.

Die Vorstellung, daß in der Pathogenese des Verbrennungsschocks Toxine mitspielen, galt früher als nahezu selbstverständlich. Da die Toxintheorie

aber weder klinisch noch experimentell eindeutig fundiert war, wurde sie durch die Erfolge der inzwischen eingeführten Substitutionstherapie weitgehend verdrängt. In letzter Zeit wies indessen eine Reihe von Beobachtungen erneut in Richtung der Toxine. So konnten *Simonart* und seine Schule [27] an Fröschen zeigen, daß die parenterale Verabreichung hitzedenaturierter Eiweiße ähnliche allgemeine Erscheinungen hervorrief, wie sie nach Verbrühungen der betreffenden Tiere auftraten, während native Eiweiße reaktionslos ertragen wurden. Dabei war es gleichgültig, ob die verabreichten Eiweiße von Kaninchen, Mensch, Schwein, Rind oder Pferd stammten. Auch hatten die einzelnen Eiweißfraktionen ähnliche Wirkung. Die Applikation hitzedenaturierter Eiweiße blieb lokal reaktionslos, führte jedoch im Bereiche des Pancreas und des Magens, also in fermentreichen Organen, zu purpuraähnlichen Blutungen. Es lag deshalb die Vermutung nahe, daß die Eiweiße, welche nach Hitzedenaturation besonders leicht durch proteolytische Fermente angegriffen werden, durch hydrolytischen Abbau toxische Eigenschaften erhielten. Eine Reihe von weiteren Beobachtungen schien dies zu bestätigen. Ein proteolytischer Abbau der injizierten denaturierten Eiweiße konnte nachgewiesen werden. Durch Pepsin oder Plasmin gewonnene Hydrolysate von hitzedenaturierten Eiweißen hatten die gleiche toxische Wirkung wie die erhitzten Eiweiße selbst. Die Toxizität nahm unter Bedingungen, welche den hydrolytischen Abbau erleichterten, zu. Dies war der Fall bei möglichst großer Hitzeeinwirkung und bei einem pH von 4. Die Abbauprodukte von einem Molekulargewicht um 30 000 erwiesen sich als besonders wirksam, die dialysierbare Fraktion nahezu wirkungslos. Nach Untersuchungen von *Rehn* [24] am Warmblüter waren die niederen Peptide vom Charakter der Menkin-Stoffe sowie die H-Substanzen in der Pathogenese des Verbrennungsschocks von besonderer Bedeutung.

Über weitere Versuche am Warmblüter berichtet *Greuer* [10], der aus verbrannter Haut einen Extrakt herstellte, der an Mäusen in 75% tödlich wirkte. *Allgöwer* u. Mitarb. [2] erhitzten Vollblut während einer Stunde auf 100° und beobachteten nach intraperitonäaler Verabreichung des Blutkuchens beim Kaninchen in 30% eine letale Wirkung innerhalb 8 Tagen, während Blut, das auf 80° erhitzt worden war, fast keine Todesfälle zur Folge hatte. Allerdings ist zu bemerken, daß der fatale Verlauf mit einer signifikanten Hämokonzentration (vermutlich durch Peritonäalexsudation) einherging. *Godfraind* [9] übertrug die Versuche *Simonarts* am Frosch auf Kaninchen. Dabei wurde die i.v. Applikation von hitzedenaturierten Eiweißen sowie von Hydrolysaten ohne Schaden ertragen. Hingegen erwies sich die subcutane Verabreichung als toxisch. In weiteren Versuchen [8] verabreichte er Verbrennungsödemflüssigkeit gesunden Kaninchen. Hier wirkte sowohl die intravenöse wie auch die subcutane Verabreichung stark toxisch. Die Tiere gerieten unmittelbar in einen Schockzustand, der entweder sofort tödlich verlief oder in eine letale Verbrennungskrankheit überging. Die Unter-

suchung dieser Ödemflüssigkeit ergab, daß die Euglobulinfraktion die toxische Hauptkomponente enthielt. In dieser Fraktion wurde auch ein proteolytisches Ferment isoliert, das bei einem pH von 7,35 Casein, Hämoglobin und Fibrinogen hydrolysiert. Subcutan verabreichtes Pepton [9] bewirkte ein Ödem mit gleichen toxischen Eigenschaften. Auch konnte hier die gleiche proteolytische Aktivität festgestellt werden.

Während also die Versuche am Frosch [27] eher dafür sprachen, daß die Toxine in den Eiweißhydrolysaten zu suchen sind, waren nach den Versuchen von *Godfraind* [8, 9] diese in den proteolytischen Fermenten selbst zu vermuten. Schon 1925 ließ *Pfeiffer* [22] die Frage offen, ob die Toxinwirkung durch die Fermente selbst oder durch die Eiweißzerfallsprodukte zustande komme. *Koslowski* [12] sieht ebenfalls in der Verbrennungskrankheit eine autolytische Vergiftung. Die eigentliche toxische Wirkung schreibt er den Spaltprodukten zu, die infolge Vermehrung proteolytischer Enzyme, wie dies nach Verbrennungen der Fall ist [12, 21, 22, 29], durch Digestion von Gewebe- und Blutproteinen entstehen. Sie sollen pharmakologisch wirksam sein und durch Vasomotorenlähmung einen fortschreitenden irreversiblen Blutdruckabfall bewirken. Da im Schock nach *Engel* [5] eine gesteigerte proteolytische Aktivität besteht, liegt es auch hier nahe, für den zunehmenden Blutdruckabfall eine Toxinwirkung anzunehmen. *Greuer* [11] macht ferner für einen Teil der Hypoproteinämie nach Verbrennungen einen fermentativ bedingten intravasalen Eiweißabbau verantwortlich.

Obwohl somit eine Anzahl von Hinweisen für die Mitbeteiligung toxischer Momente in der Pathogenese des Verbrennungsschocks sprechen, harrt die Toxintheorie immer noch sicherer Beweise. So gelang es bisher noch nicht, ein chemisch definiertes oder wenigstens einheitlich wirksames Toxin zu isolieren. Viele positive Ergebnisse wurden erzielt, ohne bei der Aufarbeitung der Toxine die notwendigen bakteriologischen Kontrollen durchzuführen. Auch fehlten sichere therapeutische «antitoxische» Erfolge, um ex juvantibus die Bedeutung der Verbrennungstoxine zu demonstrieren. Durch das Bekanntwerden von Proteinasenhemmern schien nun in letzter Zeit ein Weg gegeben, die Toxinbildung auf Grund gesteigerter Autolyse zu beeinflussen. Es war deshalb unser Ziel, die Wirkung eines Fermentinhibitors im Verbrühungsschock experimentell zu prüfen. Nach vorläufigen Mitteilungen von *Koslowski* [13] sowie *Lorthior* [17] durfte dieses Vorgehen als erfolgversprechend angesehen werden. Zum Vergleich der therapeutischen Beeinflußbarkeit des Verbrühungsschocks durch Fermenthemmung einerseits sowie durch Ganglienblockierung andererseits wiederholten wir die Versuche von *Schwalb* [26] mit einem Ganglienblocker.

Als Fermenthemmer stand uns der Kallikrein-Inhibitor Trasylol (Bayer) zur Verfügung. Dieses Präparat hat sich in der Behandlung von Pankreatitiden bereits eingebürgert. Neben der hemmenden Wirkung auf Kallikrein stellt es auch einen Inhibitor für Trypsin, Chymotrypsin, Plasmin und wahr-

scheinlich noch andere proteolytische Fermente dar [14, 19]. Der Ganglienblocker war wie bei *Schwalb* Isoindolin, das unter dem Namen Ecolid (Ciba) im Handel ist.

Methode

Es wurden Albinoratten vom gleichen Stamm verwendet. Die Gewichte schwankten zwischen 170 und 250 g und waren symmetrisch um einen Mittelwert von 210 g verteilt. Die Tiere waren in einem Raum von $23 \pm 1°$ C untergebracht. Bis Versuchsbeginn erhielten sie Futter und Wasser ad libitum. Die Verbrühungsmethode entsprach weitgehend den von *McCarthy* [18] gemachten Angaben. Die Ratten erhielten eine Ätheranästhesie in einem Glasbehälter, in den ein Sauerstoff-Äther-Gemisch strömte. Innert 4–5 min waren sie so tief narkotisiert, daß sie für die Verbrühung genügend schliefen, innerhalb 1 min aber wieder wach waren. Durch Eintauchen der Ratten mit dem Rücken in Wasser von $90 \pm 1°$ C während 35 sec ließ sich eine standardisierte Verbrennung erzielen. Die Behandlung mit den entsprechenden Medikamenten geschah unmittelbar anschließend intravenös in eine laterale Schwanzvene. Die Trasylol-Dosis betrug 1000 E, was einer Menge von 1 ml entspricht. Ecolid bekamen die Tiere 0,2 mg, verdünnt in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung. Die Kontrollgruppen erhielten 1 ml physiologischer Kochsalzlösung bzw. keine Medikation. Im Anschluß an die Verbrühung bekamen die Tiere weder Wasser noch Futter.

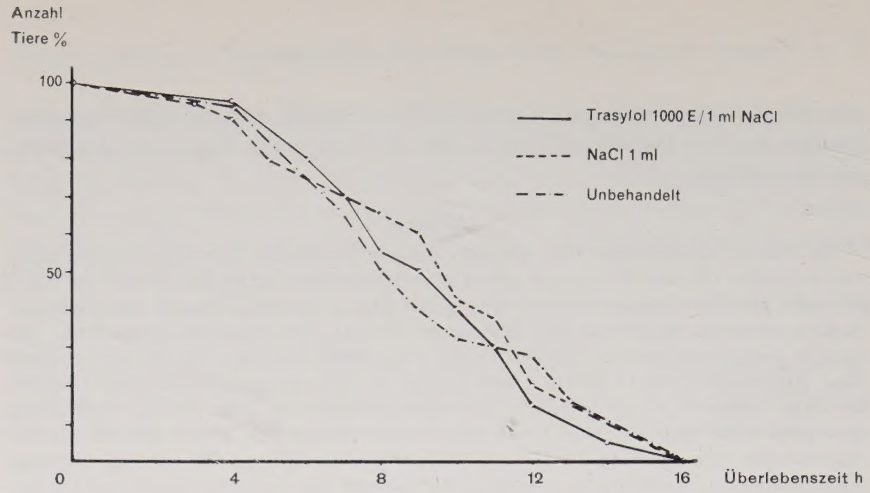
Die Verbrühungsfläche betrug $26 \pm 3\%$ der Körperoberfläche. Die Ausdehnung wurde nachkontrolliert, indem am Ende des Versuches sämtliche Tiere enthäutet wurden. Die verbrühte Fläche, die sich gegen das Gesunde abgrenzte, ließ sich nach Pausen auf ein durchsichtiges Papier mittels Planimetrierung bestimmen. Die zur Errechnung des prozentualen Anteils benötigte gesamte Körperoberfläche ging nach der Formel von *Lee* [16] aus dem Körpergewicht hervor ($S = KW^{0,6}$; S = Körperoberfläche; K = 12,54; W = Körpergewicht).

Als Maß für die therapeutische Beeinflußbarkeit des Verbrühungsschocks diente die mittlere Überlebenszeit. Die erhaltenen Mittelwerte wurden nach dem t-Test statistisch ausgewertet.

Resultate

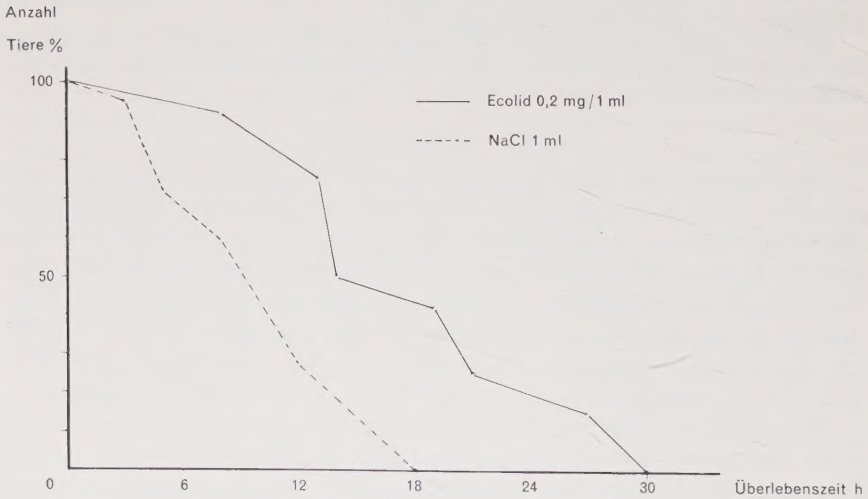
Die Wirkung von Trasylol im experimentellen Verbrühungsschock geht aus Abb. 1 hervor, wo sämtliche Mittelwerte mit den entsprechenden Standardabweichungen angegeben sind. Wie aus den Kurven ersichtlich, weisen die mit Trasylol behandelten Tiere sowie ihre Kontrollen den gleichen Verlauf auf. Dementsprechend verhalten sich auch die mittleren Überlebenszeiten, die mit 546 min bei der Trasylol-Gruppe gegenüber 551 bzw. 540 min bei den Kontrollen durchaus vergleichbar sind. Wie zu erwarten, ergab denn auch die statistische Auswertung mit einem $p > 0,9$ keinen Unterschied.

Die medikamentöse Ganglienblockierung führt in unseren Versuchen zu einer deutlichen Lebensverlängerung (Abb. 2). Während bei der Ecolid-Gruppe 30 Std. verstreichen, bis sämtliche Tiere tot sind, dauert dies bei den Kontrollen nur 18 Stunden. Die mittlere Überlebenszeit beträgt bei den mit Ecolid behandelten Tieren 1079, im Vergleich zu 561 min bei der Kontrollgruppe. Die Wirkung des Ganglienblockers ist mit einem $p < 0,001$ statistisch gesichert.



Gruppe	Anzahl	Gewicht g	Verbrennungsfläche %	Überlebenszeit min	t	p
NaCl	19	214 ± 21	25,8 ± 1,6	551 ± 224	0,076	> 0,9
Trasylol	20	211 ± 17	25,7 ± 1,7	546 ± 187	0,093	> 0,9
Unbehandelt	18	221 ± 19	26,2 ± 1,6	540 ± 211		

Abb. 1.



Gruppe	Anzahl	Gewicht g	Verbrennungsfläche %	Überlebenszeit min	t	p
Ecolid	12	194 ± 27	24,8 ± 1,1	1079 ± 454	4,465	< 0,001
NaCl	26	214 ± 18	25,4 ± 1,6	561 ± 267		

Abb. 2.

Diskussion

Mit der beschriebenen Methode läßt sich eine protektive Wirkung von Isoindolin bei Anwendung nach ausgedehnten, innerhalb 561 ± 267 min tödlichen Verbrühungen der Ratte nachweisen. Gleichartig verbrühte Ratten zeigen nach einmaliger Behandlung eine mittlere Überlebenszeit von 1079 ± 454 min. Die Differenz ist mit einem $p < 0{,}001$ statistisch gesichert. Unsere Versuche bestätigen die Ergebnisse von *Schwalb* [26] mit der gleichen Behandlung, die in einem anderen Laboratorium erhoben worden sind. Die Wiederholung dieser Versuche erschien schon darum erwünscht, weil sich bei der statistischen Beurteilung von *Schwalb* offenbar ein Fehler eingeschlichen hat, der ein zu hohes t ergab. Die Ergebnisse sind auch in Übereinstimmung mit den Resultaten von *Laver* [15], der unter Verwendung zweier anderer Ganglienblocker (Hexamethonium und Azamethonium) eine vergleichbare Lebensverlängerung verbrühter Ratten erhielt.

Die Bedeutung neurogener Einflüsse in der Pathogenese des Schocks illustrieren Arbeiten von *Baez* [4] sowie *Glasser* und *Page* [7]. Versuchstiere, deren vegetatives Nervensystem medikamentös blockiert wurde, überstanden einen experimentellen hämorrhagischen Schock besser als Kontrolltiere. Nach Arbeiten von *Ross* u. Mitarb. [25] entfaltet die Vorbehandlung mit Isoindolin bei Ratten eine protektive Wirkung im traumatischen Schock. Diese protektive Wirkung läßt sich teilweise aus hämodynamischen Überlegungen erklären: Die medikamentöse vegetative Blockade führt zu einer Herabsetzung des Tonus im Bereiche der Arteriolen und der präkapillaren Sphinkteren und dadurch zur Hypotonie. Kommt es in diesem Zustand zu einer Blutung, so hat der geringere intravasale Druck einen kleineren Blutvolumenverlust zur Folge, als dies bei Normotonie der Fall wäre. Wegen Ausfalls der kompensatorischen Vasokonstriktion fällt der Blutdruck nach einem Verlust der zirkulierenden Blutmenge rascher ab als ohne Ganglienblockierung. Nach Arbeiten von *Aynlan* [3] und *Paton* [20] wirkt sich diese Hypotonie nicht fatal aus. Es konnte nämlich gezeigt werden, daß eine Hypotonie ohne kompensatorische Vasokonstriktion weit besser ertragen wird als eine solche mit Kreislaufzentralisation, wie sie nach einem schockierenden Trauma auftritt. Zu betonen ist, daß in den angeführten Versuchen die protektive Wirkung nervenblockierender Maßnahmen nur eintrat, wenn diese vor dem schockierenden Trauma eingeleitet wurden. Wurde hingegen das vegetative Nervensystem erst ausgeschaltet, nachdem sich auf einen Blutvolumenverlust hin bereits eine kompensatorische Vasokonstriktion eingestellt hatte, so kam es zu einem deletären Kreislaufzusammenbruch. Im Gegensatz zum hämorrhagischen Schock wirkt nach den Ergebnissen von *Laver* [15] und *Schwalb* [26], die wir bestätigen konnten, bei einer Verbrennung die Blockierung des vegetativen Nervensystems auch protektiv, wenn man diese unmittelbar nach dem Trauma durchführt. Auch dieser

Effekt kann teilweise auf hämodynamische Momente zurückgeführt werden, indem bei einer Verbrennung der Blutvolumenverlust nicht sofort auftritt und eine Ganglienblockierung der Entwicklung des Verbrennungsschocks weitgehend zuvorkommt.

Die Verbrühung bei 90° C führt zu einer relativ geringen Ödembildung, da die Integumente durch Koagulationsnekrose vollständig zerstört werden und ein Plasmaaustritt aus den Kapillaren somit nicht mehr möglich ist. Es fällt deshalb schwer, die protektive Wirkung ganglioplegischer Mittel lediglich mit der Verlangsamung und Reduktion des Blutvolumenverlustes zu erklären. In diesem Zusammenhang kann an die Versuche von *Wang* und *Overman* [28] erinnert werden, die zeigen, daß ein Muskeltrauma nach Denervierung der Extremität erst bei deutlich größerem Blutvolumenverlust zum Schock führt als bei erhaltenen afferenten Impulsen. Bei Ischiadicusreizung war dagegen der zum Schock führende Blutvolumenverlust deutlich erniedrigt. Die neurale Blockierung bzw. Reizung scheint in der Ausbildung des irreversiblen Schocks etwas vom Blutvolumenverlust qualitativ Verschiedenes beizutragen.

Nachdem unsere Versuche mit Isoindolin unter ganz anderen Bedingungen (jetzige Versuche im Gebirge, andere Rattenstämme) erneut die Brauchbarkeit der Methode unter Beweis gestellt hatten, erschien der Vergleich mit dem Fermenthemmer Trasylol in der gleichen Versuchsanordnung von besonderem Interesse. *Koslowski* [13] erzielte mit Trasylol bei verbrühten Ratten eine signifikante Abschwächung des Blutdruckabfalles sowie eine verringerte Amino-N-Ausscheidung als Zeichen einer Hemmung der Proteolyse. Auch konnte er an Mäusen die Überlebensrate gegenüber einer Kontrollgruppe signifikant verlängern. *Lorthiar* [17] erreichte bei Ratten mit Trasylol ebenfalls eine verlängerte Lebenszeit. Ferner stellte er einen geringeren Blutvolumenverlust sowie einen tieferen Blutammoniakspiegel fest. In unseren Versuchen konnten wir mit Trasylol keine Verlängerung der Überlebenszeit feststellen. Es ist möglich, daß eine Wirkung bei weniger massiver Verbrühung oder bei Kombination der «Fermenthemmung» mit einem gewissen Volumenersatz zutage treten würde. Unsere Versuche geben uns indessen keine Hinweise zu der Annahme, daß die Autolyse infolge trypsinähnlicher Fermente im Verbrennungsschock das pathogenetische Hauptprinzip darstellt.

Zusammenfassung

Ratten werden nach der von *McCarthy* beschriebenen Methode einer Standardverbrühung unterzogen. Unmittelbar nach dem Trauma werden sie mit dem Fermenthemmer Trasylol bzw. dem Ganglienblocker Ecolid behandelt. Einmalige intravenöse Gabe von Trasylol läßt die Überlebenszeit unverändert, während einmalige intravenöse Gabe von Ecolid eine statistisch gesicherte Lebensverlängerung bewirkt. Die Bedeutung neurogener

und toxischer Momente in der Pathogenese des Verbrennungsschocks wird diskutiert.

Summary

Rats have been subjected to a standard hot water burn (*McCarthy*). Immediately after the thermal injury the rats are treated with the enzyme-inhibitor Trasylol, respectively the ganglion-blocking agent Ecolid. A single dose of Trasylol i.v. does not prolong the mean survival time according to our experiments, whereas the animals treated similarly with Ecolid i.v. show a statistically significant prolongation of the mean survival time. Neurogenic and toxic factors in the pathogenesis of burn shock are discussed.

Meinem verehrten Chef, Herrn PD. Dr. med. *M. Allgöwer*, Chefarzt der chirurgischen Abteilung des Kantonsspitals Chur, möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für die gebotene Gelegenheit zu dessen Bearbeitung im Labor für experimentelle Chirurgie, Forschungsinstitut Davos-Platz, herzlich danken.

1. *Allgöwer M.* und *Siegrist J.:* Verbrennungen (Pathophysiologie, Pathologie, Klinik, Therapie). Springer-Verlag, Heidelberg 1957. – 2. *Allgöwer M., Aschieri F.* und *Hulliger L.:* Ann. Chir. plast. (im Druck). – 3. *Aynlan W. G., Shingleton W. W., Benson W. R., Stephen R. C., Salem M.* und *Taylor H. M.:* Surgery **36,** 375 (1954). – 4. *Baez S., Zweifach B. W.* und *Shorr E.:* Fed. Proc. **11,** 7 (1952). – 5. *Engel F. L.:* Ann. N. Y. Acad. Sci. **55,** 381 (1952). – 6. *Fox C. L.* und *Lasker S. E.:* Surg. Gynec. Obstet. **112,** 274 (1961). – 7. *Glasser O.* und *Page I. H.:* Amer. J. Physiol. **154,** 297 (1948). – 8. *Godfraind T., Lust P.* und *Stillemans G.:* Arch. int. Pharmacodyn. **118,** 327 (1959). – 9. *Godfraind T.:* Arch. int. Pharmacodyn. **121,** 329 (1959). – 10. *Greuer W.:* Bruns' Beitr. klin. Chir. **177,** 213 (1948). – 11. *Greuer W.:* Ther. d. Gegenw. **3,** 108 (1959). – 12. *Koslowski L.:* Autolyse-Krankheiten in der Chirurgie. Georg Thieme, Stuttgart 1959. – 13. *Koslowski L.* und *Gaschkeit W.:* Klin. Wschr. **38,** 1219 (1960). – 14. *Kraut H.* und *Koebel-Enkhardt R.:* Das Verhalten des Kallikrein-Inaktivators aus Rinderparotis gegenüber proteolytischen Fermenten. Leistungen und Ergebnisse der neuzeitlichen Chirurgie. Georg Thieme, Stuttgart 1958. – 15. *Laver M. B.:* Surgery **40,** 520 (1956). – 16. *Lee M. D.:* Amer. J. Physiol. **89,** 24 (1929). – 17. *Lorthiar J.:* Etude expérimentale de l'action du Trasylol sur la toxémie des brûlés. Note préliminaire (Départ. de Chirurgie réparatrice de l'Université de Bruxelles). – 18. *McCarthy M. D.:* J. Lab. clin. Med. **30,** 1027 (1945). – 19. *Marx R., Clemente P., Werle E.* und *Apfel W.:* Blut **5,** 367 (1959). – 20. *Paton W. D. M.:* Brit. med. Bull. **8,** 310 (1952). – 21. *Peters R. A.:* Brit. med. Bull. **3,** 81 (1945). – 22. *Pfeiffer H.:* Z. Krankheits-Forsch. **1,** 477 (1925). – 23. *Prinzmetal M., Bergman H. C.* und *Hechter O.:* Surgery **16,** 906 (1944). – 24. *Rehn J.:* Arzneimittel-Forsch. **7,** 637 (1957); **7,** 721 (1957). – 25. *Ross C. A.* und *Herczec S. A.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **91,** 196 (1956). – 26. *Schwalb E.:* Surgery **46,** 383 (1959). – 27. *Simonart A.:* Extr. Sem. Hôp. Paris **34,** 777 (1958). – 28. *Wang S. C.* und *Overman R. R.:* Ann. Surg. **129,** 207 (1949). – 29. *Zamecnik P. C., Stephenson M. L.* und *Cope O.:* J. biol. Chem. **158,** 135 (1945).

Curriculum vitae

Geboren am 30. Oktober 1933, bin ich in meiner Heimatgemeinde Thusis (Graubünden) aufgewachsen, wo ich die Primar- und Sekundarschule besuchte. 1948 trat ich in die 3. Gymnasialklasse der Evangelischen Mittelschule Schiers ein und bestand 1953 die Maturitätsprüfung. Anschließend begann ich das Medizinstudium in Bern. 1954 absolvierte ich das erste, 1955 das zweite propädeutische Examen. Für das erste klinische Semester zog ich nach Lausanne, kehrte dann wieder nach Bern zurück und schloß meine Studien im Juni 1959 mit dem Staatsexamen ab. Seit dem Herbst 1959 bin ich als Assistent auf der chirurgischen Abteilung des Kantonsspitals Chur tätig, von wo aus ich Gelegenheit hatte, während einer Beurlaubung im Forschungsinstitut Davos experimentell zu arbeiten.